

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi medis kronis dengan tekanan darah di arteri meningkat (Hartati *et al*, 2016). Definisi lain adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dalam selang waktu lima menit dalam keadaan tenang/istirahat (Sabilla *et al*, 2016). Namun dalam definisi terbaru hipertensi adalah kondisi dimana tekanan darah terbaca 130/80 mmHg atau lebih tinggi (American Heart Association, 2017). Hipertensi sering disebut dengan pembunuh yang diam-diam (*silent killer*), karena penderitanya mengalami kejadian tanpa gejala selama beberapa tahun dan dapat menimbulkan komplikasi. Penyakit ini juga berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, stroke dan penyakit ginjal (Nadila, 2014).

Namun yang paling penting adalah tentang persistensi dari naiknya tekanan darah itu sendiri harus terbukti. Karena bisa saja peningkatan tekanan darah tersebut bersifat transient atau hanya merupakan peningkatan diurnal dari tekanan darah normal sesuai siklus sirkadian (pagi sampai siang tekanan darah meningkat, malam hari tekanan darah menurun, tetapi masih dalam batas variasi normal)(Yogiantoro, 2015). Tekanan darah diukur dalam milimeter air raksa (mmHg) dan di tulis dalam 2 nomor yang saling berurutan. Nomor yang pertama merupakan tekanan darah sistolik yakni tekanan tertinggi di pembuluh darah dan terjadi saat kontraksi jantung atau denyut jantung. Sedangkan nomor yang lebih

rendah adalah tekanan darah diastolik yakni tekanan paling rendah di pembuluh darah yang terjadi diantara denyut jantung atau saat jantung relaksasi (WHO, 2013).

2.1.2 Klasifikasi

Adapun klasifikasi hipertensi terbagi menjadi :

1. Berdasarkan penyebab

a) Hipertensi Primer/Hipertensi Esensial

Hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan. Terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi.

b) Hipertensi Sekunder/Hipertensi Non Esensial

Hipertensi yang diketahui penyebabnya. Pada sekitar 5-10% penderita hipertensi, penyebabnya adalah penyakit ginjal. Pada sekitar 1-2% penyebabnya adalah kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu (Infodatin, 2014).

2. Berdasarkan bentuk hipertensi

Ada beberapa pasien yang hanya meningkat tekanan sistolik saja disebut *isolated systolic hypertension* (ISH), atau yang meningkat hanya tekanan diastolik saja disebut *isolated diastolic hypertension* (IDH). Ada juga yang disebut *white coat hypertension* yakni tekanan darah yang meningkat waktu diperiksa di tempat praktek, sedangkan saat tekanan diukur sendiri di rumah ternyata selalu terukur normal (Yogiantoro, 2015).

Sedangkan menurut American Heart Association, pembagiannya melalui tabel berikut :

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah

Kategori tekanan darah	Tekanan darah sistole (mmHg)	Dan/atau	Tekanan darah diastole (mmHg)
Normal	<120mmHg	Dan	<80mmHg
Naik	120-129mmHg	Dan	<80mmHg
Hipertensi stadium 1	130-139mmHg	Atau	80-89mmHg
Hipertensi stadium 2	≥ 140 mmHg	Atau	≥ 90 mmHg

(American Heart Association 2017)

2.1.3 Epidemiologi

Hipertensi telah menjadi epidemik diseluruh dunia, merupakan penyakit kronik yang paling sering ditemui dan merupakan salah satu faktor yang sering menyebabkan infark miokard, arteriosclerosis, stroke dan penyakit ginjal kronik. Perkiraan sekitar 25% dari populasi dewasa didunia menderita hipertensi dan setidaknya akan meningkat menjadi 30% di tahun 2025 (Landazuri, 2017). Sedangkan di kawasan Asia Tenggara, termasuk di Indonesia, sebanyak 36% orang dewasa menderita hipertensi dan penyakit ini telah membunuh 1,5 juta setiap tahunnya. Prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil pengukuran, pada umur lebih dari 18 tahun ditemukan sekitar 25,8% menderita hipertensi. (Mutmainah *et al*, 2016). Terdapat 13 provinsi yang persentasenya melebihi angka nasional, dengan tertinggi di Provinsi Bangka Belitung (30,9%) (Sabilla dan Soleha, 2016).

2.1.4 Etiologi

Pada umumnya hipertensi tidak mempunyai penyebab yang spesifik. Hipertensi terjadi sebagai respon peningkatan tekanan perifer. Faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi antara lain :

1. Genetik : adanya faktor genetik pada keluarga tertentu akan menyebabkan keluarga itu mempunyai risiko menderita hipertensi. 70-80% kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga (Nuraini, 2015)
2. Obesitas: berat badan merupakan faktor determinan pada tekanan darah pada kebanyakan kelompok etnik di segala umur. Yakni akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia, aktivasi saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin, dan perubahan fisik pada ginjal (Nuraini, 2015).
3. Stress : dapat meningkatkan tekanan darah sewaktu. Hormon adrenalin akan meningkat sewaktu kita stress, dan itu bisa mengakibatkan jantung memompa darah lebih cepat sehingga tekanan darah pun meningkat. (Nuraini, 2015)
4. Lingkungan : berbagai paparan dari lingkungan sekitar, termasuk dari komponen nutrisi seperti terlalu banyak asupan sodium, kekurangan asupan potasium, kalsium, magnesium, protein, serat dan minyak ikan. Diet yang buruk. Kurangnya aktifitas fisik dan terlalu banyak mengkonsumsi alkohol, baik sendiri atau kombinasi, adalah salah satu sumber dari hipertensi (Whelton *et al*, 2017).
5. Penyakit kronis: yakni pada pasien dengan hipertensi sekunder. Biasanya yang mengakibatkan hipertensi sekunder adalah penyakit ginjal, kelainan hormon aldosteronism, *Obstruksi Sleep Apnea* dan obat serta alkohol (Whelton *et al*, 2017)

2.1.5 Patofisiologi

Hipertensi dibagi menjadi 2 yakni primer dan sekunder. Kejadian umum pada kedua jenis hipertensi diatas adalah akibat dari gangguan dari beberapa mekanisme yang bekerja dalam mempertahankan tekanan darah normal. Contohnya seperti sistem saraf simpatis, sistem renin-angiotensin-adosterone, serta fungsi endotel ditambah dengan retensi dari sodium dan air. *Cardiac output* dan *peripheral vascular resistance* adalah 2 faktor penting dalam pengendalian tekanan darah normal dan telah dipercaya bahwa dengan peningkatan *cardiac output* akibat dari disfungsi simpatis adalah pemicu dari hipertensi dan kenaikan dari *peripheral vascular resistance* adalah respon fisiologis untuk mengakomodasi dari perubahan tekanan dan menjaga homeostasis (Delacroix *et al*, 2014).

Untuk pengendalian dari tekanan darah ada 2 reaksi yakni reaksi cepat dari sistem saraf pusat dan sistem pengendalian lambat dari sistem yang dikontrol dari hormon angiotensin dan vasopresin (Nuraini, 2015). Sistem saraf simpatis telah diidentifikasi menjadi salah satu penyebab dengan cara stimulasi simpatis dari jantung, *peripheral vasculature* dan ginjal yang nantinya akan menaikkan *cardiac output*. Meski begitu, yang memiliki peran terbesar adalah sistem saraf simpatis dari ginjal yang mengatur tekanan darah dari 2 jalur, jalur eferen dan aferen. Jalur eferen melalui penyaluran signal dari sistem saraf simpatis menuju ke ginjal dan mengakibatkan peningkatan dari renin yang mengaktifkan sistem renin-angiotensinogen-aldosteron dan meningkatkan retensi air dan sodium yang berakhir dengan naiknya tekanan darah. Hal ini juga menyebabkan aliran darah ke ginjal menjadi menurun dan untuk meningkatkan perfusi maka ginjal memicu jalur aferen yang membawa signal menuju ke sistem saraf simpatis yang akhirnya

memperberat aktivitas saraf simpatis lalu mempertahankan tekanan darah yang tinggi (Delacroix *et al*, 2014).

Sistem endokrin adalah sistem yang paling penting yang dapat mengontrol tekanan darah. Terjadinya hipertensi melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin converting enzy*m (ACE), yang memegang peran dalam pengaturan tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi hati, kemudian oleh hormon renin yang diproduksi ginjal akan diubah menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE yang terdapat di paru-paru. Angiotensin II berpotensi besar meningkatkan tekanan darah karena bersifat sebagai vasokonstriktor melalui dua jalur, yaitu: Meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH), menyebabkan sedikit urin yang diekskresikan keluar tubuh (antidiuresis) sehingga urin menjadi pekat dan tinggi osmolalitas, akibatnya terjadi penarikan cairan intraseluler. Sehingga, volume darah meningkat dan akhirnya tekanan darah meningkat. Menstimulasi sekresi aldosteron dari korteksadrenal, aldosteron menyebabkan retensi natrium klorida (NaCl) dengan cara reabsorpsi dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler menyebabkan meningkatnya volume dan tekanan darah (Nadila, 2014). Selain itu adanya kerusakan endotel yang mengakibatkan berkurangnya ketersediaan *nitric oxide* (NO). Hubungan dari kerusakan endotel adalah dengan tingkat dari hipertensi itu sendiri (Delacroix *et al*, 2014).

2.1.6 Sistem Renin Angiotensin

Sistem renin angiotensin merupakan sistem hormonal yang memiliki peran dalam mengontrol sistem kardiovaskular, ginjal, kelenjar adrenal, dan regulasi tekanan darah. Pada sistem RAAS, ketika terjadi penurunan tekanan darah di dalam arteriola ginjal, melalui reseptor beta-1, akan menstimulasi sistem saraf simpatis yang akan memacu pelepasan renin dari ginjal. Renin merupakan suatu enzim protein yang dilepaskan oleh ginjal jika tekanan darah arteri mengalami penurunan sangat rendah. Renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut angiotensinogen. Renin tersebut masuk ke dalam sirkulasi dan akan mengaktifkan molekul protein yang diproduksi oleh hati, yaitu angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan fungsional dalam fungsi sirkulasi. Renin menetap dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan angiotensin I sepanjang waktu tersebut. Dalam beberapa detik, angiotensin I akan pecah menjadi angiotensin II dengan bantuan enzim pengubah yang terdapat di endotelium pembuluh paru yang disebut dengan *angiotensin converting enzyme* (ACE) sehingga angiotensin I berubah menjadi angiotensin II.

Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang kuat yang akan meningkatkan tahanan perifer. Angiotensin II menetap dalam darah hanya selama 1 atau 2 menit karena angiotensin II secara cepat akan diinaktivasi oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara bersama-sama disebut angiotensinase. Selama angiotensin II berada dalam darah, angiotensin II akan meningkatkan tekanan darah dengan tiga cara, yaitu meningkatkan reabsorpsi natrium di ginjal

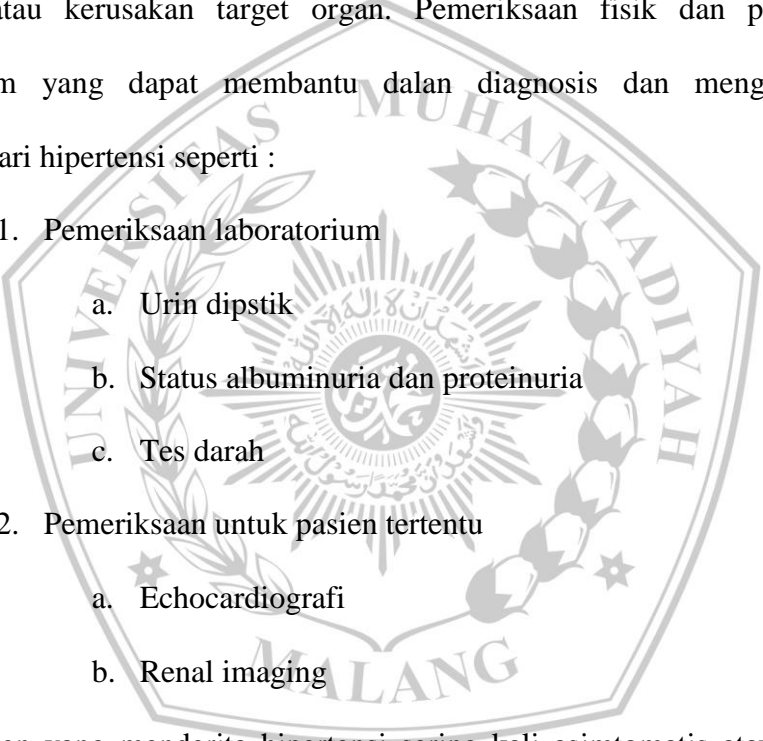
dan mengurangi ekskresi garam dan air dalam urin, menurunkan aliran darah dengan cara menyempitkan pembuluh arterioli dan vena, dan memacu sekresi aldosterone dari korteks adrenal yang akan meningkatkan reabsorpsi natrium di ginjal. ACE merupakan enzim yang berperan dalam mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE merupakan enzim yang mengandung Zinc yang mampu memecah dipeptida menjadi peptida. ACE merupakan bagian dari sistem renin angiotensin, sistem yang mengatur regulasi tekanan darah dan keseimbangan air dan garam di dalam tubuh. ACE yang dapat ditemui di pembuluh paru akan mengubah angiotensin I (peptida tidak aktif) menjadi angiotensin II (peptida yang sangat reaktif) (Mutmainah *et al*, 2016). Angiotensin II menyebabkan oksidasi NADPH di dalam pembuluh darah, ginjal dan otak yang akan mengakibatkan ROS meningkat (Sausa *et al*, 2012). ROS ini akan mengakibatkan penurunan dari NO (Nitric Oksida) yang merupakan vasodilator kuat. Sehingga akan mengakibatkan timbulnya vasokonstriksi dan meningkatnya tekanan perifer sehingga mengakibatkan hipertensi (Leung, 2012; Xiao, *et al*, 2015; Jang, *et al*, 2015)

2.1.7 Diagnosis Hipertensi

Evaluasi dari tekanan darah dan diagnosis dari hipertensi harus menyertakan pengukuran tekanan darah, rekam medis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan dari resiko penyakit kardiovaskular serta pemeriksaan laboratorium dan test untuk diagnosis lain bila dibutuhkan. Pemeriksaan tekanan darah harus berdasarkan pemeriksaan yang diambil berulang di kesempatan yang berbeda, minimal 2 kali, dengan waktu pengambilan dibedakan 1 minggu atau lebih, atau lebih cepat bila hipertensi yang diderita cukup parah. Pengukuran dari tekanan

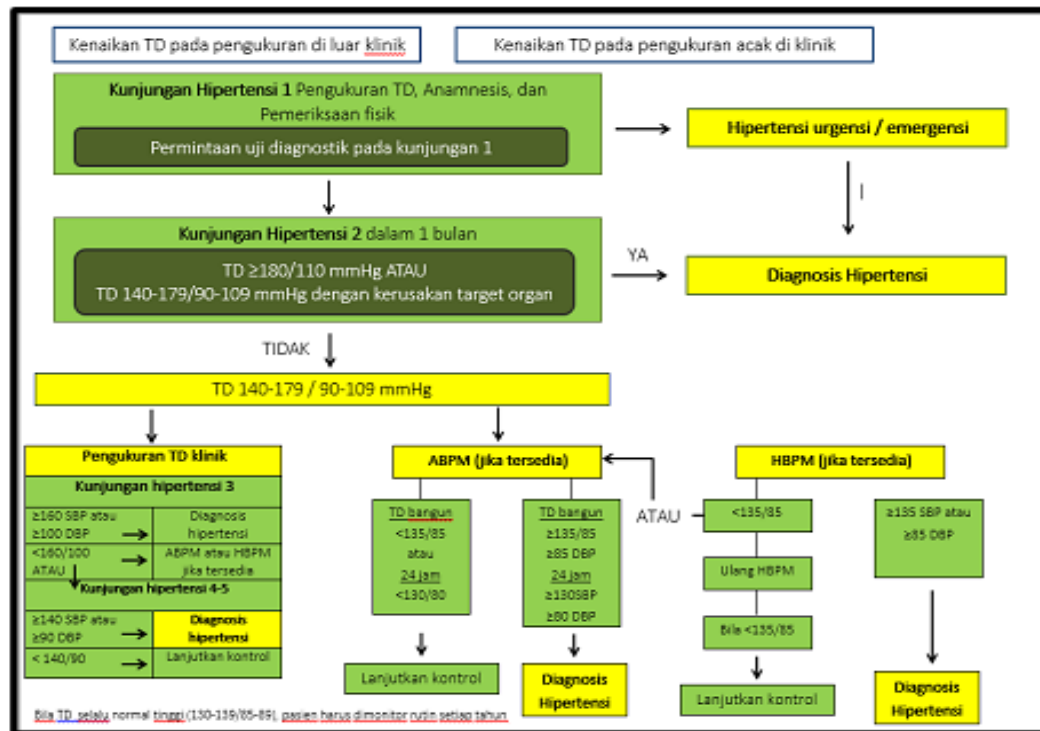
darah dapat dilakukan dengan cara yang bervariasi. Bisa dengan menggunakan sphygmomanoeter raksa atau dengan alat digital otomatis dengan atau tanpa bantuan dari tenaga medis profesional.

Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium dapat membantu dalam penegakan diagnosis dari hipertensi dan penilaian dari pasien dengan resiko penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan laboratorium direkomendasikan disemua pasien dengan dugaan hipertensi dan juga apabila diduga mengalami hipertensi sekunder atau kerusakan target organ. Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium yang dapat membantu dalam diagnosis dan mengidentifikasi penyebab dari hipertensi seperti :

- 
1. Pemeriksaan laboratorium
 - a. Urin dipstik
 - b. Status albuminuria dan proteinuria
 - c. Tes darah
 2. Pemeriksaan untuk pasien tertentu
 - a. Echocardiografi
 - b. Renal imaging

Pasien yang menderita hipertensi sering kali asimtomatis atau tidak ada gejala. Meski begitu, gejala yang spesifik dapat menjadi suatu tanda dari hipertensi sekunder atau suatu komplikasi dari hipertensi dan tentunya membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut (National Heart Foundation of Australia, 2016). Gejala-gejalanya itu adalah sakit kepala,/rasa berat di tengkuk, vertigo, jantung berdebar-debar, mudah lelah, penglihatan kabur, telinga berdenging dan

mimisan (Infodatin Kemenkes RI, 2014). Gejala lain yang sering ditemukan adalah mudah marah, sukar tidur (Nuraini, 2015).



(Infodatin 2014)

Gambar 2.1 Algoritma Diagnosis Hipertensi

Keterangan simbol : → : alur selanjutnya

2.1.8 Komplikasi

Hipertensi merupakan faktor resiko utama terjadinya penyakit jantung. Gagal jantung kongestif, stroke, gangguan penglihatan dan penyakit ginjal. Tekanan darah yang tinggi meningkatkan resiko terjadinya komplikasi tersebut. Mortalitas para pasien hipertensi akan lebih cepat apabila penyakitnya tidak dikontrol dan telah menimbulkan komplikasi ke beberapa organ vital. Sebab kematian yang paling sering terjadi adalah penyakit jantung dengan atau tanpa disertai stroke dan gagal ginjal. Komplikasi yang terjadi pada hipertensi ringan dan sedang seringkali adalah mengenai mata, ginjal, jantung dan otak. Hipertensi dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh, baik secara langsung maupun tidak

langsung. Beberapa penelitian menemukan bahwa penyebab kerusakan organ-organ tersebut dapat melalui akibat langsung dari kenaikan tekanan darah pada organ, atau karena efek tidak langsung, antara lain adanya autoantibodi terhadap reseptor angiotensin II, stress oksidatif. Penelitian lain juga membuktikan bahwa diet tinggi garam dan sensitivitas terhadap garam berperan besar dalam timbulnya kerusakan organ target.

Stroke merupakan kerusakan target organ pada otak yang diakibatkan hipertensi. Stroke timbul karena perdarahan, tekanan intrakranial yang meninggi, atau akibat emboli yang terlepas dari pembuluh darah lain karena terkena tekanan darah yang tinggi. Stroke dapat terjadi pada hipertensi kronik apabila arteri-arteri yang memperdarahi otak mengalami penebalan, sehingga aliran darah yang ke otak akan berkurang. Ensefalopati juga dapat terjadi pada hipertensi dengan onset cepat karena tekanan yang tinggi akan menyebabkan peningkatan tekanan kapiler, sehingga mendorong cairan masuk ke dalam ruang interstisium di seluruh susunan saraf pusat. Hal tersebut menyebabkan neuron-neuron disekitarnya kolap dan terjadi koma bahkan kematian. Selain itu, komplikasi lain yang dapat terjadi adalah infark miokard. Ini terjadi apabila arteri koroner mengalami arterosklerosis atau apabila ada trombus yang akhirnya menghambat aliran darah sehingga miokardium tidak mendapat suplai oksigen yang cukup dan terjadi iskemia jantung dan menjadi infark.

Penyakit ginjal kronik dapat terjadi karena kerusakan yang berlanjut akibat tekanan yang tinggi pada kapiler-kepiler ginjal dan glomerulus. Kerusakan glomerulus akan mengakibatkan darah mengalir ke unit-unit fungsional ginjal, sehingga nefron akan terganggu dan berlanjut menjadi hipoksia dan kematian

ginjal. Kerusakan membran glomerulus juga akan menyebabkan protein keluar melalui urin sehingga sering dijumpai edema sebagai akibat dari tekanan osmotik koloid plasma yang berkurang. Hal ini sering terjadi pada hipertensi yang kronis. Selain itu, tekanan yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah pada retina. Sehingga nantinya bisa menyebabkan kerusakan saraf mata karena kekurangan pasokan darah, oklusi arteri dan vena retina karena penyumbatan pada pembuluh darah mata. (Nuraini, 2015)

2.1.9 Tatalaksana

1. Non-farmakologis

Untuk tatalaksana yang non-farmakologis, menjalani pola hidup sehat telah banyak terbukti dapat menurunkan tekanan darah, dan secara umum sangat menguntungkan dalam menurunkan resiko permasalahan kardiovaskular. Pada pasien yang menderita hipertensi derajat 1, tanpa faktor risiko kardiovaskular lain, maka strategi pola hidup sehat merupakan tatalaksana tahap awal, yang harus dijalani minimal selama 4 sampai 6 bulan. Bila setelah jangka waktu tersebut tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau didapatkan faktor risiko kardiovaskular lain, maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi farmakologi. Beberapa pola hidup sehat yang dianjurkan adalah :

- Menurunkan berat badan dengan cara perbanyak makan sayuran dan buah-buahan yang memberikan manfaat lebih selain penurunan tekanan darah seperti menghindari diabetes dan dislipidemia
- Mengurangi asupan garam, dianjurkan tidak melebihi 2 gram/hari

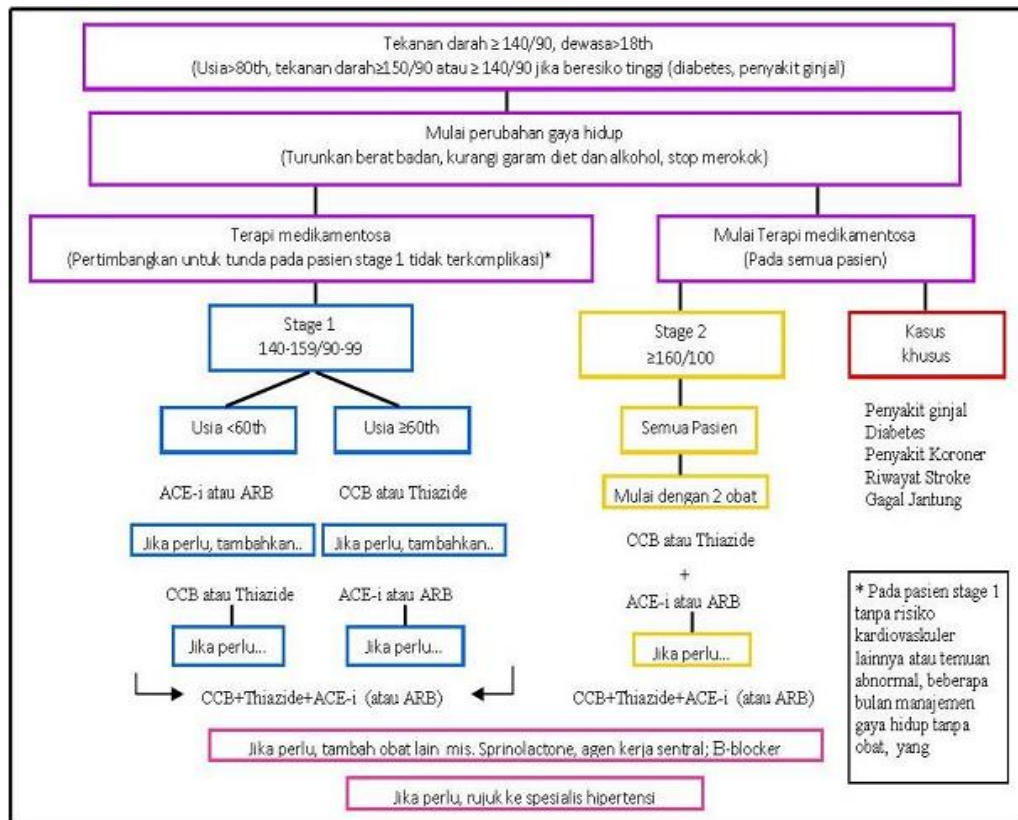
- Olahraga yang dilakukan secara teratur sebanyak 30 sampai 60 menit tiap hari dan diusahakan minimal 3 kali dalam seminggu
- Mengurangi atau menghentikan konsumsi alkohol, karena dengan mengkonsumsi alkohol lebih dari 2 gelas per hari pada pria atau 1 gelas perhari pada wanita dapat meningkatkan tekanan darah.
- Berhenti merokok. Walaupun hal ini sampai saat ini belum terbukti berefek langsung dapat menurunkan tekanan darah, tetapi merokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan pasien sebaiknya dianjurkan untuk berhenti merokok.

2. Farmakologis

Secara umum, terapi farmakologi pada hipertensi dimulai bila pada pasien hipertensi derajat 1 yang tidak mengalami penurunan tekanan darah setelah > 6 bulan menjalani pola hidup sehat dan pada pasien dengan hipertensi derajat ≥ 2 . Beberapa prinsip dasar terapi farmakologi yang perlu diperhatikan untuk menjaga kepatuhan dan meminimalisasi efek samping, yaitu :

- Bila memungkinkan, berikan obat dosis tunggal
- Berikan obat generic (non-paten) bila sesuai dan dapat mengurangi biaya
- Berikan obat pada pasien usia lanjut (diatas usia 80 tahun) seperti pada usia 55 – 80 tahun, dengan memperhatikan faktor komorbid
Jangan mengkombinasikan angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i) dengan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs)

- Berikan edukasi yang menyeluruh kepada pasien mengenai terapi farmakologi
- Lakukan pemantauan efek samping obat secara teratur. (Perki 2015)



(Soenarta *et al* 2015)

Gambar 2.2 Algoritma penanganan hipertensi

Keterangan simbol : → : alur selanjutnya

Beberapa kelas dari obat antihipertensi digunakan sebagai terapi tunggal untuk menurunkan tekanan darah. Namun respon dari tiap orang berbeda dan tidak dapat diprediksi. Sekitar 50-70 % dari pasien tidak bisa mencapai target dari penurunan tekanan darah dengan satu macam obat, dan di situasi seperti ini, setidaknya dibutuhkan 2 jenis obat antihipertensi dari kelas yang berbeda untuk mengontrol tekanan darah. Untuk pemilihan obat harus mempertimbangkan

beberapa aspek seperti umur pasien, kondisi klinis yang lain, interaksi antar obat, harga dan pilihan dari pasien. (National Heart Foundation of Australia, 2016).

2.1.10 Kaptopril

1. Mekanisme Kerja

Kaptopril adalah salah satu obat dari golongan Angiotensin Converting Enzym (ACE) inhibitor yakni obat antihipertensi yang bekerja dengan cara menghambat enzim tersebut. Enzim ACE adalah enzim yang berubah Angiotensin I menjadi Angiotensin II dan menginaktifkan bradikinin suatu vasodilator poten, yang bekerja paling tidak dengan merangsang pengeluaran nitrat oksida dan prostasiklin. Aktivitas hipotensif dari kaptopril dihasilkan dari efek inhibisi terhadap sistem renin-angiotensin (Katzung, 2014). Kaptopril juga merupakan salah satu dari obat pilihan pertama antihipertensi yang direkomendasikan oleh JNC-8. Kaptopril juga memiliki efek kardioprotektif (Bell, June dan Bernie, 2018)

2. Dosis dan Indikasi

Kaptopril digunakan pada hipertensi, *congestive heart failure* (CHF), infark miokard, profilaksis untuk orang dengan resiko tinggi penyakit kardiovaskuler, dan nefropati diabetes. Untuk dosis, kaptopril bisa diberikan dengan 25 mg 2 kali sehari, terus dosis ditingkatkan sampai 50 mg 3 kali sehari tergantung dari respon penderita terhadap terapi. Pada pasien dengan terapi diuretik dan di pasien dengan kondisi gagal jantung kongestif, terapi bisa diberikan dengan dosis awal 6.25 mg 2 kali sehari untuk menghindari penurunan tekanan darah yang drastis. Tablet harus diminum 1 jam sebelum makan atau 2 jam setelah makan (Essentials of Medical Pharmacology, 2014)

3. Efek Samping

Pada pasien yang hipovolemik akibat diuretik, pembatasan garam atau kehilangan cairan melalui saluran cerna, dapat terjadi hipotensi berat setelah dosis awal inhibitor ACE. Efek samping yang lain seperti : gagal ginjal akut (terutama pada pasien dengan stenosis arteri renalis bilateral atau stenosis arteri renalis ginjal tunggal), hiperkalemia, batuk kering dan angioedema. Juga disebutkan ada efek samping seperti disgeusia atau perubahan rasa mengecap, pusing dan sakit kepala, serta mual dan muntah (Katzung, 2014; Essentials of Medical Pharmacology, 2014)

4. Kontra Indikasi

Inhibitor ACE dikontraindikasikan bagi wanita hamil trimester kedua dan ketiga karena risiko hipotensi, anuria, dan gagal ginjal janin, yang kadang disertai malformasi atau kematian janin. Bukti-bukti terakhir juga menunjukkan bahwa pemberian inhibitor ACE pada trimester pertama meningkatkan risiko teratogenisitas. Kaptopril, terutama jika diberikan dalam dosis tinggi kepada pasien dengan insufisiensi ginjal, dapat menyebabkan neutropenia atau proteinuria. Efek-efek lain yang sering dijumpai adalah perubahan sensasi kecap, ruam kulit alergik, dan demam obat, yang dapat terjadi. (Katzung, 2014)

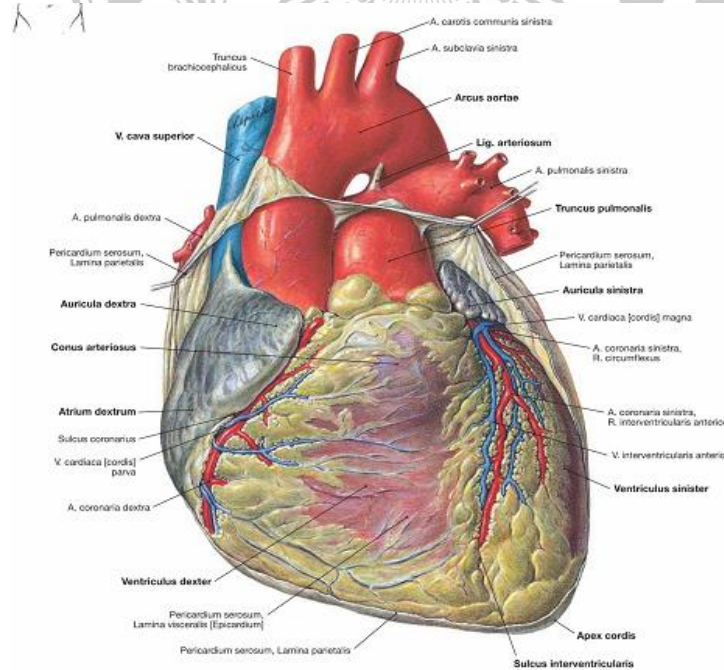
2.2 Jantung

2.2.1 Anatomi Jantung

Jantung adalah organ berongga dan berotot seukuran kepalan tangan. Jantung terletak di rongga toraks (dada) sekitar garis tengah antara sternum (tulang dada) di sebelah anterior dan vertebra (tulang belakang) di posterior. Jantung memiliki dasar lebar di atas dan meruncing membentuk titik diujungnya ,

yang disebut apeks jantung, di bagian bawah (Sherwood 2014). Jantung memiliki berat sekitar 250-300 gram dan terdiri dari ruang ventrikel dan ruang atrium, masing masing, di sisi kanan dan kiri. Jantung dikelilingi selaput pembungkus yang bernama pericardium, yang berfungsi untuk memantapkan posisi jantung dan memungkinkan jantung berkontraksi tanpa gesekan.

Dinding jantung terdiri dari 3 lapisan yakni endocardium, permukaan internal yang terdiri dari endotelium dan jaringan ikat, myocardium, merupakan otot jantung dengan kardiomiosit, dan epicardium, lapisan di permukaan eksternal jantung. Jantung memiliki dua katup atrioventricularis di antara atrium dan ventrikel pada setiap sisi. Katup atrioventrikularis kanan terdiri dari 3 cuspid dan katup atrioventrikularis kiri memiliki 2 cuspid. Selain itu, di antara ventrikel dan arteri besar terdapat katup aorta disisi kiri dan katup pulmonal di sisi kanan, keduanya terdiri dari tiga cuspid semilunaris. (Sobotta 2013).



(Sobotta 2013)

Gambar 2.3 Anatomi Jantung

2.2.2 Fisiologi Siklus Jantung

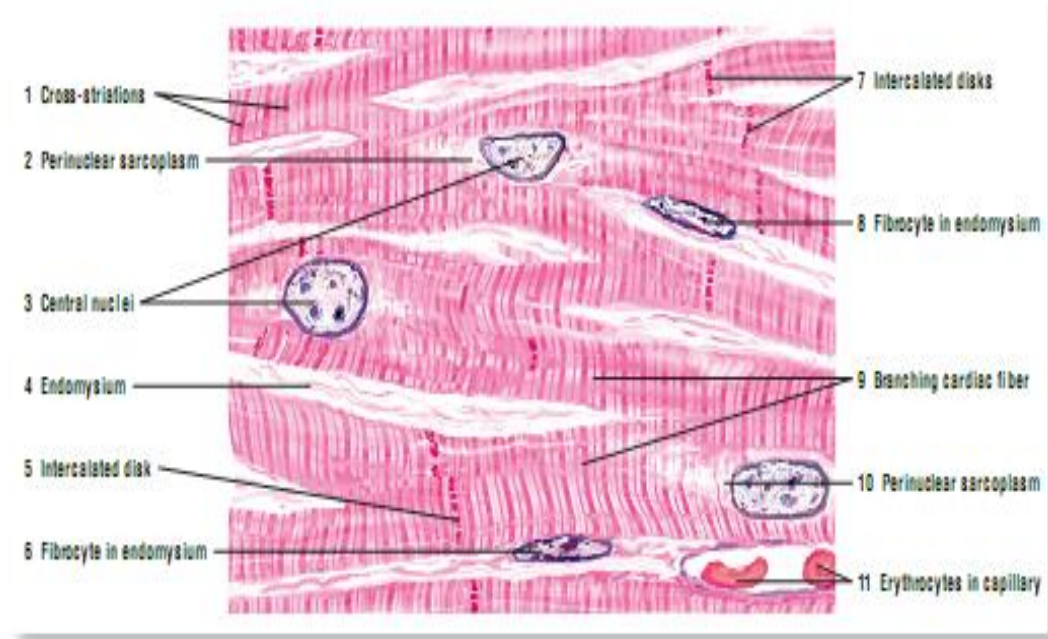
Siklus jantung terdiri dari sistol (kontraksi dan pengosongan) dan diastol (relaksasi dan pengisian) yang bergantian. Kontraksi disebabkan oleh penyebaran eksitasi ke seluruh jantung, sementara relaksasi mengikuti repolarisasi otot jantung (Sherwood 2014). Selama fase sistol ventrikel, sejumlah besar darah berkumpul dalam atrium kiri dan kanan, karena katup atrioventrikular tertutup. Oleh karena itu, segera sesudah sistol selesai dan tekanan ventrikel turun lagi sampai ke nilai diastolnya yang rendah, tekanan yang tinggi yang telah terbentuk di dalam atrium selama fase sistol ventrikel, segera mendorong katup atrioventrikular agar terbuka sehingga darah dapat mengalir dengan cepat ke dalam ventrikel. Periode pengisian cepat berlangsung kira-kira pada sepertiga pertama dari diastolik. Selama sepertiga kedua dari diastolik, biasanya hanya ada sedikit darah yang mengalir ke dalam ventrikel yakni darah dari vena dan dari atrium yang langsung masuk ke ventrikel. Selama periode sepertiga akhir dari diastolik, atrium berkontraksi dan memberikan dorongan tambahan terhadap aliran darah yang masuk ke dalam ventrikel.

Segera sesudah ventrikel mulai berkontraksi, tekanan ventrikel meningkat dengan tiba-tiba, sehingga katup atrioventrikular menutup. Namun masih belum cukup tekanan yang dibuat untuk mendorong katup semilunaris. Fase ini dinamakan periode isometrik dimana ada kenaikan tegangan di dalam otot namun tidak ada pemendekan serat otot. Bila tekanan ventrikel kiri meningkat sedikit di atas 80 mmHg dan tekanan ventrikel kanan di atas 8 mmHg, maka tekanan ventrikel ini akan mendorong katup semilunaris supaya terbuka dan darah akan keluar dari ventrikel. Pada akhir sistolik, relaksasi ventrikel mulai terjadi tiba-tiba,

sehingga baik tekanan dalam ventrikel kiri atau kanan menurun dengan cepat. Peninggian tekanan di dalam arteri besar yang barusan diisi darah menyebabkan katup aorta dan katup pulmonalis akan menutup dengan keras. Ini disebut fase relaksasi isometrik karena otot ventrikel relaksasi tanpa ada perubahan volume. Selanjutnya katup antrioventrikular akan terbuka untuk memulai siklus yang baru (Guyton and Hall, 2014)

2.2.3 Histologi Jantung

Dinding jantung terdiri dari 3 lapisan: endokardium di sebelah dalam, miokardium di bagian tengah, dan epikardium di luar. Endokardium terdiri dari atas endotel skuamosa selapis dan selapis tipis jaringan ikat subendotel. Di sebelah dalam endokardium terdapat lapisan jaringan ikat subendokardium. Di sini ditemukan pembuluh-pembuluh darah kecil dan serat Purkinje. Lapisan subendokardium melekat ke endomisium serat otot jantung. Miokardium adalah lapisan yang paling tebal dan terdiri atas serat-serat otot jantung. Serat otot jantung berbentuk silindris. Serat-serat ini terutama terletak di dinding dan sekat jantung serta di dinding pembuluh darah besar yang melekat pada jantung (aorta dan trunkus pulmonaris). Otot jantung dibentuk dengan penyatuan sel dari ujung ke ujung melalui taut yang dinamai diskus interkalaris yang merupakan fitur pembeda otot jantung. Sel otot jantung hanya mempunyai satu atau dua nukleus letak sentral, ukuran lebih pendek daripada otot rangka, dan percabangan. Epikardium terdiri atas mesotel skuamosa selapis dan lapisan jaringan ikat subepikardium dibawahnya. Lapisan subepikardium mengandung pembuluh darah koroner, saraf dan jaringan lemak (Eroschenko, 2013)



(Eroschenko 2013)

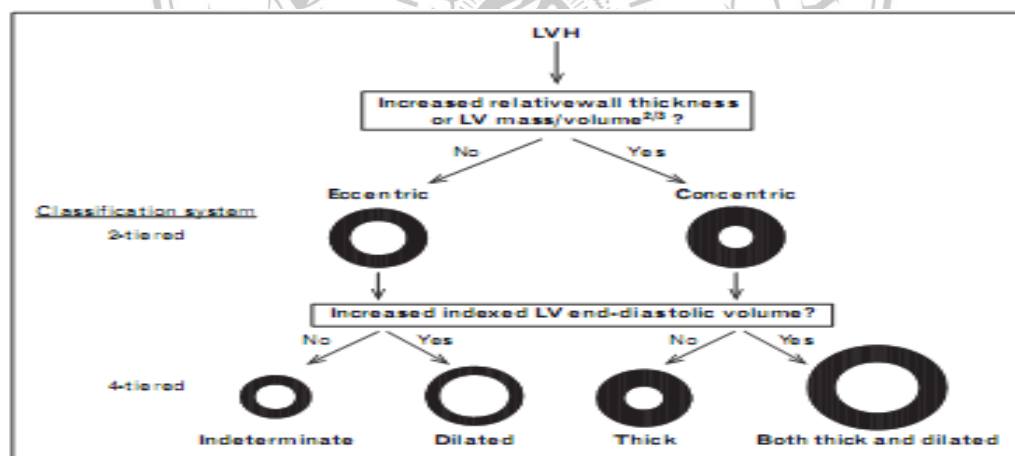
Gambar 2.4 Histologi Otot Jantung

2.2.4 Hipertrofi Ventrikel Kiri

Remodeling dari jantung didefinisikan sebagai perubahan ukuran, bentuk, komposisi dan fungsi dari jantung itu sendiri yang merupakan hasil dari beban jantung atau adanya jejas. Remodeling dari ventrikel kiri sering terjadi pada pasien dengan hipertensi dan sudah dianggap sebagai respon adaptasi dari hemodinamik yang berlebihan akibat dari hipertensi. Respon kompensasi ini dapat dijelaskan dengan hukum Laplace, yakni $T = P \times r/2h$ dimana bila tegangan atau stress di dinding ventrikel kiri (T) langsung berhubungan dengan tekanan di ventrikel kiri (P) dan jari-jari (R) dan berbanding terbalik dengan ketebalan dari ventrikel kiri (h) (Nadruz, 2015). Adanya tekanan berlebih dalam keadaan akut akan mendorong otot jantung untuk beralih dari asam lemak ke glukosa sebagai sumber utama untuk produksi energi oksidatif. Respon adaptasi ini berguna untuk fungsi jantung dalam jangka yang pendek. Namun, apabila ada tekanan yang berlebih dalam jangka waktu yang lama, maka akan mereaktivasi *fetal gene*

program, meningkatkan level *glucose 6-phosphate-levels* (G6P), dan nantinya akan membuat remodeling metabolik dari asam lemak menjadi metabolisme glukosa secara permanen (Hamirani *et al*, 2016).

Jantung dapat beradaptasi sesuai kondisi dan dapat membesar atau mengecil. Membesarnya jantung tergantung dari tipe, kekuatan dan durasi dari stimulus yang diterima, yang akhirnya akan mengakibatkan hipertrofi jantung secara fisiologis atau patologis. Hipertrofi jantung secara fisiologis memiliki ciri-ciri yakni adanya peningkatan kontraktilitas jantung dengan tanpa adanya perubahan struktur jantung. Sedangkan hipertrofi jantung secara patologis memiliki ciri-ciri yakni meningkatnya kematian dari sel jantung dan adanya remodeling dengan fibrosis serta adanya penurunan fungsi sistolik dan diastolik (Shimizu dan Minamino, 2016).



(Garg *et al*, 2015)

Gambar 2.5 Klasifikasi dari Hipertrofi Ventrikel Kiri

Keterangan simbol : → : alur selanjutnya

Klasifikasi dari hipertrofi jantung dapat dibedakan menjadi beberapa varian tergantung dari geometri dari jantung tersebut, apakah akan membentuk *eccentric* atau *concentric*. *Eccentric* hipertrofi terbentuk dengan volume yang *overload* dan adanya pertumbuhan diketebalan dinding dan septum. Pada kondisi

ini, sel otot jantung tumbuh secara panjang dan lebar. Sedangkan hipertrofi *concentric* menunjukkan pengurangan dari dimensi ventrikel kiri dan sel otot jantung cenderung untuk tumbuh menebal daripada tumbuh memanjang. Biasanya pertumbuhan dari *concentric* ini ada di pasien dengan hipertensi (Shimizu *et al*, 2016). Untuk hipertrofi *eccentric* dibagi menjadi 2 yakni *indeterminate* dan melebar serta *concentric* dibagi menjadi menebal dan tebal serta melebar (Garg *et al*, 2015)

2.3 Bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam)

2.3.1 Klasifikasi

Tabel 2.2 Klasifikasi Tumbuhan Bidara

Kingdom	Plantae
Divisi	Magnoliophyta
Subdivisi	Angiospermae
Kelas	Magnoliopsida
Ordo	Rosales
Familia	Rhamnaceae
Genus	Ziziphus
Spesies	Mauritiana

(Palejkar *et al* 2012)

Ziziphus mauritiana Lam adalah tanaman dari famili Rhamnaceae yang biasa disebut sebagai Ber atau jujube india. Genus dari Ziziphus adalah tanaman yang sangat sering ditemukan di dunia. *Ziziphus mauritiana* Lam adalah pohon semak tropis asli di beberapa daerah di India, Asia Tenggara, Iran dan beberapa region di Afrika (Abdallah *et al*, 2016).

2.3.2 Morfologi

Ziziphus mauritiana Lam adalah tumbuhan semak hijau berduri atau pohon kecil yang bisa tumbuh sampai tinggi 15 meter, dengan diameter dahan

bisa mencapai 40 sentimeter atau lebih, melerbar seperti mahkota, duri bulat teratur dan banyak dahan yang menggantung. Kulit pohon berwarna abu-abu gelap atau hitam pucat tidak teratur. Bila dalam keadaan cuaca ekstrim, biasanya akan membentuk kumpulan semak-semak dengan tinggi 3-4 meter. Bentuk daun bervariasi, bergantian di 2 baris, dengan bentuk lonjong-bujur, dengan ukuran 2.5-6 x 1.5-5 cm, dengan ujung membulat atau sedikit lancip, dengan bentukan menyerupai ombak di pinggirnya, dengan warna hijau cerah dan tidak ada rambut diatasnya, namun ada rambut putih halus dibawah daunnya.

Susunan bunga ditangkai, memiliki panjang 1-2 cm, dengan 7-20 buah bunga, tangkai bunga 2-3 mm, dengan bunga 2-3 mm, berwarna kuning kehijauan. Buahnya berbiji, dengan bentuk bulat sampai lonjong seperti telur. Mengkilap, tipis namun agak keras, dengan warna kekuningan sampai kemerahan tapi bisa juga agak kehitaman. Kulit buah putih. Biasa dimakan apabila sudah matang. Biji berbentuk seperti batu tidak beraturan, mengandung 1-2 biji kecil lonjong kecoklatan dengan ukuran 6 mm (Goyal *et al*, 2012).



(Palejkar *et al*, 2012)

Gambar 2.6 Bunga, daun dan buah dari *Ziziphus mauritiana* Lam

2.3.3 Kandungan

Daun *Ziziphus mauritiana* Lam mengandung 13-17% protein dan 15% serat (Gupta *et al*, 2012). Hasil dari penyaringan terhadap fitokimia pada daun

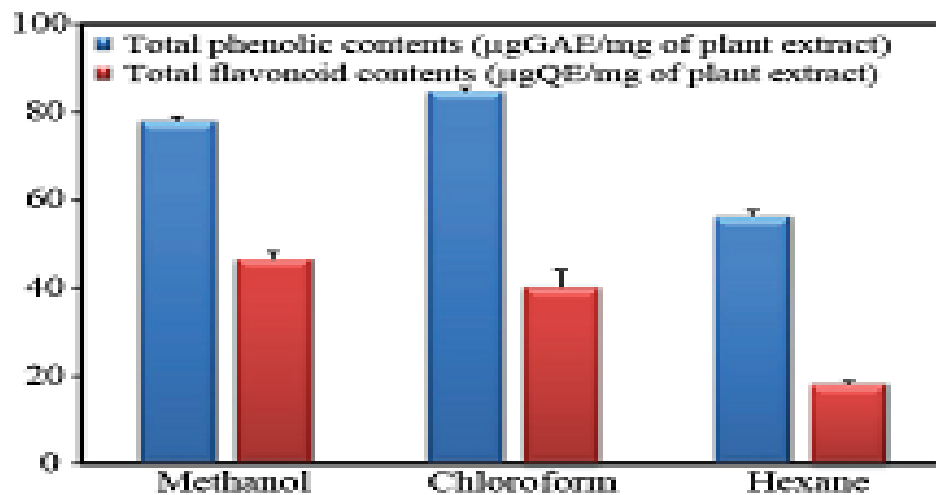
bidara didapatkan kandungan seperti triterpenoid, steroid, flavonoid, tanin, phytosterol dan karbohidrat di ekstrak metanol dari daun bidara (Kumar *et al*, 2017). Sedangkan menurut penelitian lain, disebutkan bahwa kandungan dari ekstrak methanol dari tanaman bidara mengandung saponin, alkaloid dan senyawa fenol. (Abdallah *et al*, 2016).

Tabel 2.3 Kadar fitokimia *Ziziphus mauritiana* Lam

Fitokimia	Ekstrak methanol
Saponin	+++
Tanin	++
Alkaloid	++
Flavonoid	+
Terpenoid	+
Senyawa fenol	++
+++ = kadar tinggi, ++ = kadar sedang, + = ada	

(Abdallah *et al*, 2016)

Kadar flavonoid dalam ekstrak metanol ekstrak daun *Ziziphus mauritiana* Lam memiliki kadar yang paling tinggi dibandingkan dengan ekstrak kloroform dan heksana. Sedangkan kadar fenolik dari ekstrak kloroform ekstrak daun *Ziziphus mauritiana* Lam memiliki kadar paling tinggi dibandingkan dengan ekstrak metanol dan heksana. Selain itu komposisi kimia dan aktivitas biologi dari daun *Ziziphus mauritiana* Lam lebih tinggi daripada ekstrak buahnya atau ekstrak bijinya. (Asraf *et al*, 2015)



(Asraf *et al*, 2015)

Gambar 2.7

Kandungan Flavonoid dan Fenolik Total Ekstrak Metanol, Kloroform dan Heksana Daun *Ziziphus mauritiana*

2.3.4 Manfaat

Tumbuhan bidara (*Ziziphus mauritiana* Lam) memiliki berbagai macam manfaat. Bijinya dilaporkan memiliki efek sedatif dan direkomendasikan sebagai obat tidur. Biasanya digunakan untuk mengobati mual, muntah, melegakan sakit perut. Daunnya dimakan dengan catechu sebagai astringen untuk perawatan kulit. Bisa juga untuk diaforetik dan tifoid pada anak-anak. Untuk rebusan kulit batangnya bisa digunakan untuk diare dan disentri. Selain itu tanaman ini memiliki aktivitas antikanker, antihiperglikemi, antioksidan, hepatoprotective, hipotensi, serta antimikroba (Goyal *et al*, 2012). Daun bidara mengandung beberapa bahan biokimia aktif seperti saponin, tanin, alkaloid, senyawa fenolik, dan terpenoid yang berperan sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Abdallah *et al*, 2016).

Daun bidara juga mengandung flavonoid (Emad *et al*, 2016). Saponin memiliki khasiat diuretik dengan menurunkan volume plasma dengan cara mengeluarkan air dan elektrolit serta dapat memblokir sistem renin-angiotensin-

aldosteron (Irawati, 2015;Chen *et al*, 2013). ACE atau angiotensin converting enzim adalah metalopeptidase zinc, yang membutuhkan io zinc untuk aktivitasnya. Tannin merupakan ACE inhibitor alami dan memiliki kemampuan untuk mengendapkan protein larut air dan untuk mengkelat ion logam (Jabeen dan Aslam, 2013).

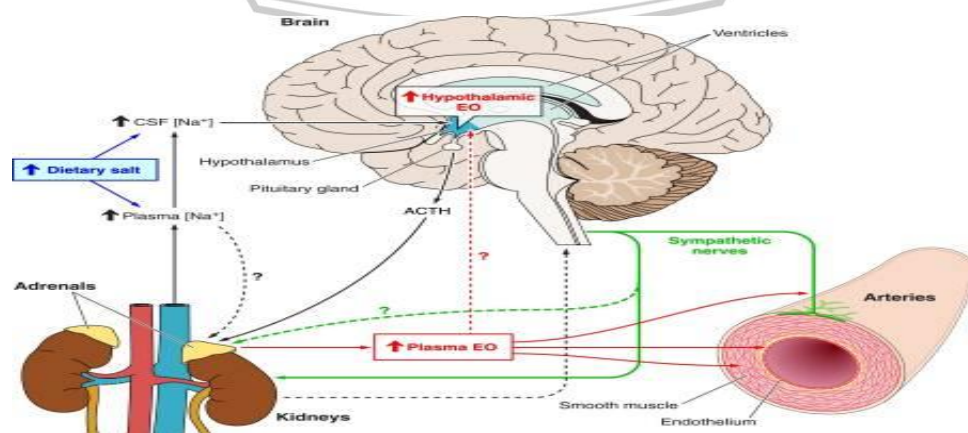
Flavonoid memiliki efek hipotensi dengan menghambat aktivitas ACE dan sebagai diuretik. Flavonoid juga dikaitkan dengan efek perlindungan terhadap fungsi endotel dan menghambat agregasi platelet, sehingga dapat menurunkan resiko penyakit jantung koroner dan penyakit kardiovaskuler (Nadila, 2014). Untuk senyawa fenol dalam peranannya menurunkan tekanan darah yaitu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah melalui regulasi ekspresi eNOS (endotheial Nitric Oxide Synthase) dan meningkatkan produksi NO (Nitric Oxide).

Fenol akan meningkatkan bioavailabilitas NO dengan cara mengaktifkan mekanisme NOS (Nitric Oxide Synthase) (Mutmainah dan Estiasih, 2016). Alkaloid berfungsi sama dengan obat-obatan β blocker. Akibatnya adalah penurunan curah jantung (*cardiac output*), turunnya denyut jantung dan kurangnya kekuatan kontraksi dari miokardium. Resistensi perifer terkadang naik, terkadang juga tetap. Pengurangan cardiac output yang kronik menyebabkan resistensi perifer menurun. Hal tersebut menyebabkan penurunan tekanan darah (Irawati, 2015).

2.4 Induksi Hipertensi dengan NaCl + Prednison

2.4.1 Mekanisme NaCl dalam Induksi Hipertensi

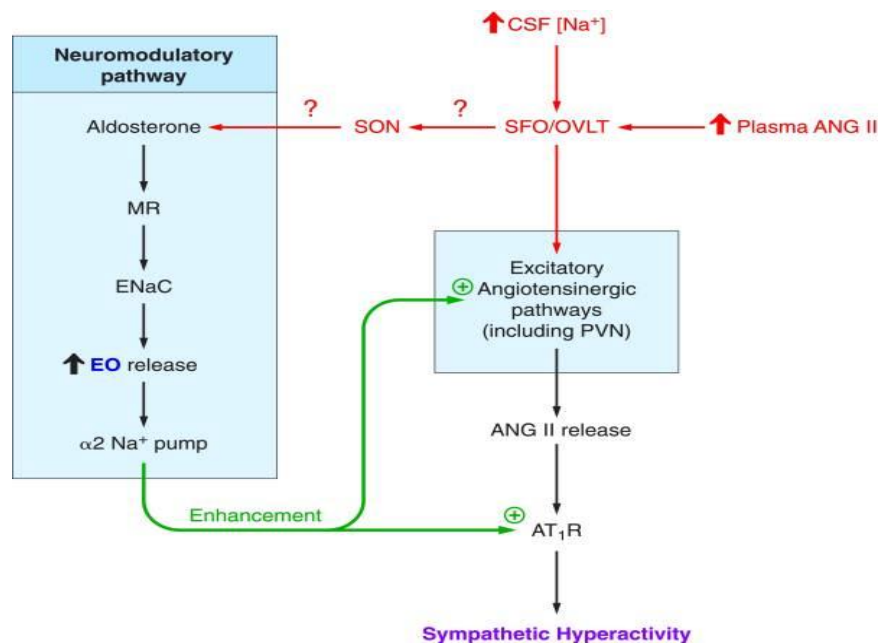
Konsumsi tinggi garam dapat meningkatkan kadar plasma natrium (Na^+) dan juga natrium pada Cerebro Spinal Fluid (CSF) atau cairan cerebrospinal. Hal tersebut memicu sekresi *Endogeneous Ouabain* (EO) (suatu glikosida yang dapat menghambat Na^+/K^+ -ATPase pada pompa ion Na^+ dan K^+ sehingga natrium dalam sel bertambah.) pada hipotalamus dan kelenjar adrenal. EO berkerja sentral yakni pada otak (hipotalamus) untuk meningkatkan jalur *Sympathetic Nervous System* (SNS). EO juga bekerja di perifer untuk meningkatkan persinyalan Ca^{2+} arteri serta dapat menyebabkan vasokonstriksi yang mengakibatkan efek yang berbeda pada miosit dan endotelium pembuluh darah. EO yang disekresikan oleh hipotalamus merupakan komponen integral dari jalur aldosterone-EO-angiotensin II (Aldo-EO-ANG II). Ketiga hormon ini tidak hanya terlibat dalam homeostasis Na^+ tetapi juga langsung berinteraksi dengan neuron, ginjal, adrenal, dan arteri hipotalamus. Baik di sentral maupun di perifer, jalur modulasi EO-mediated merupakan mekanisme penting yang mengarah pada peningkatan tekanan darah jangka panjang.



(Blaustein, et al., 2012)

Gambar 2.8 Mekanisme Peningkatan NaCl di sentral dan perifer

Semua efek pressor dari EO dimediasi oleh reseptor Na^+ pada *Central Nervous System (CNS)* dan sistem saraf perifer. Na^+ pumps tipe 2 pada orang dewasa banyak terdapat pada sel glia di otak.



(Blaustein, et al., 2012)

Gambar 2.9 Jalur Neurohormonal Hipotalamus Na^+ -aldosteron-EO-Angiotensin II

Peningkatan Na^+ pada CSF dapat menstimulasi organ sirkumventrikular hipotalamus seperti organ subforniks dan mengaktifkan *central sympathoexcitatory pathway*, jalur ini menginduksi sekresi Angiotensin II secara cepat, kemudian Ang II akan berikatan dengan Angiotensin Tipe 1 Receptor (AT1R) yang mengakibatkan kenaikan aktivitas simpatis. Mekanisme lain adalah ketika organ sirkumventrikular juga mengaktifkan jalur neuromodulatori yaitu ALDO-EO-ANG II, yakni aldosteron menstimulasi sekresi mineralokortikoid inhibitor yang menyebabkan aktivasi ENAC (epithelial Na^+ channels). Karena ENAC teraktivasi, sekresi EO dan SNA (sympathetic nerve activity) meningkat dan berikatan dengan pompa $\alpha_2 \text{Na}^+$ juga mengaktifkan jalur excitatory

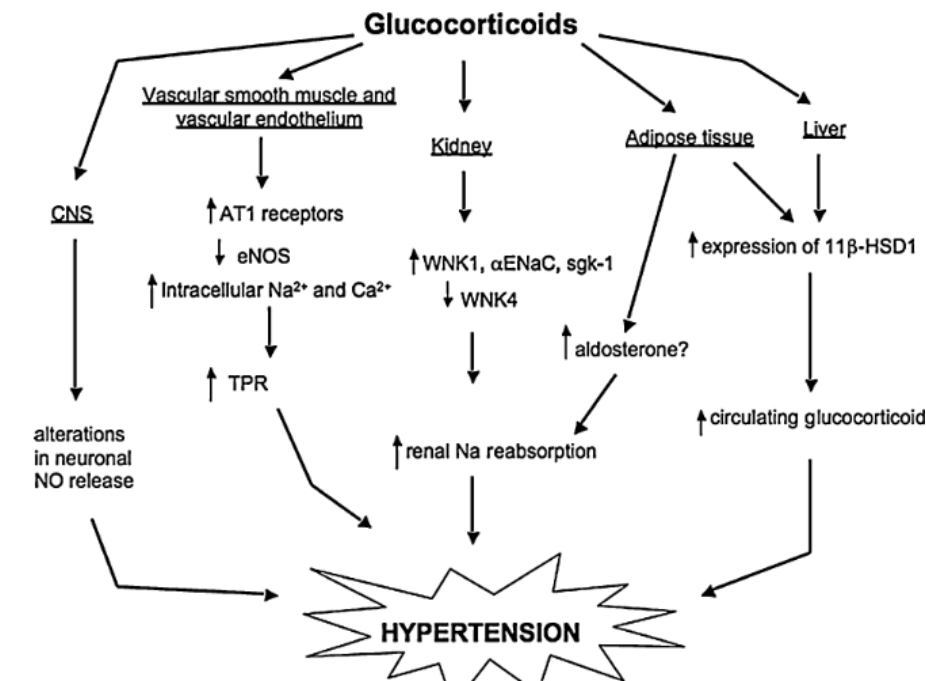
angiotensinergic pathways yakni *Paraventricular Nucleus* (PVN) dimana akan menghasilkan peningkatan pelepasan ANG II yang akan mengaktivasi AT1R dan menyebabkan peningkatan aktifitas simpatis (Blaustein *et al.*, 2012) Selain itu, NaCl akan mengaktifasi *renal* RAS dengan jalan menstimulasi pengeluaran renin pada Juxtaglomerular sel (Tsioufis *et al.*, 2011). Renin akan menyebabkan aktivasi system renin angiotensin .Ketika system RAAS teraktivasi, Renin yang aktif akan mengubah glikoprotein angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensin I akan diubah oleh angiotensin-converting enzyme (ACE) untuk menghasilkan angiotensin II (Durango *et al.*, 2016)

Ikatan angiotensin II dengan receptor AT1R juga akan menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) seperti O_2^- dan H_2O_2 (Dikalov & Narazewicz, 2012). Superoxide (O_2^-) adalah komponen mayor yang menyebabkan degradasi NO. Superoxide bereaksi dengan NO dan membentuk Peroxynitrite dan Peroxynitrite bereaksi dengan NO residu. Proses ini akan berlanjut kemudian akan menyebabkan pengurangan pada jumlah NO (Leung, 2012).

Hidrogen peroksida (H_2O_2) dapat menyebabkan penurunan aktivasi *endothelial NO synthase*(e-NOS) protein sehingga menghambat pembentukan *Nitric Oxide* (NO) yang merupakan vasodilator (Xiao, *et al.*, 2015 dan Jang, *et al.*, 2015). Ketika kadar NO menurun akan menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi vaskular karena terjadi penurunan kemampuan pembuluh darah untuk vasodilatasi yang akan menyebabkan peningkatan tekanan darah (Huisamen, 2010).

2.4.2 Mekanisme Prednison dalam Induksi Hipertensi

Prednison merupakan kortikosteroid oral yang memiliki efek glukokortikoid yang bersifat anti-inflamasi dan immunosupresif (Wijana, 2016).



(Goodwin & Galler, 2012)

Gambar 2.10 Mekanisme Glukokortikoid dalam Menginduksi Terjadinya Hipertensi

Glukokortikoid reseptor tersebar luas pada ginjal, otot polos pembuluh darah dan pada endotel pembuluh darah. Glukokortikoid pada ginjal dapat menginduksi isoform spesifik pada ginjal yaitu WNK1 dan mengurangi ekspresi WNK 4. Hal tersebut akan meningkatkan reabsorpsi sodium pada ginjal yang dapat menyebabkan hipertensi. Glukokortikoid yang berinteraksi dengan glukokortikoid reseptor pada otot polos dan endotel pembuluh darah akan mengaktifkan reseptor angiotensin II tipe I (AT1), menginduksi influks Na^+ dan Ca^{2+} ke dalam sel serta menurunkan enzim Nitric Oxide Synthase (eNOS) serta supresi dari prostasiklin dan nitrit oksida yang merupakan vasodilator serta peningkatan endotelin-1 yang merupakan vasokonstriktor kuat sehingga dapat

menyebabkan peningkatan resistensi perifer dan menyebabkan hipertensi. Peningkatan ekspresi dari 11 β -HSD1 pada jaringan lemak dan hepar akan meningkatkan regenerasi dari kortikosteroid inaktif karena dapat mengubah kotison menjadi kortisol aktif pada manusia dan tikus sehingga glukokortikoid meningkat dan terjadi hipertensi. (Goodwin & Galler, 2012)

2.5 Tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah mammalia yang paling sering digunakan untuk penelitian. Penggunaan tikus putih untuk penelitian dimulai pada abad ke-16. *Rattus norvegicus* biasanya ditemukan di Eropa pada tahun 1700-an. Pada tahun 1800-an hewan ini digunakan untuk penelitian *neuroanatomy* di United States dan di Eropa. Hingga hari ini, ada 51 spesies dari *Rattus* baik yang albino maupun yang berwarna. Pada saat ini, tikus Wistar dan tikus Sprague-Dawley merupakan hewan laboratorium yang paling sering digunakan di seluruh dunia (Sengupta, 2013).

Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih strain Wistar. Pada sebuah penelitian disebutkan bahwa tikus putih strain Wistar dapat mencapai masa hidup maksimal sekitar 1200 hari atau setara dengan 3,2 tahun untuk jantan dan 1400 hari atau setara dengan 3,8 tahun untuk betina. Rata-rata masa hidup untuk tikus putih strain Wistar adalah 850 hari untuk jantan dan 900 hari untuk betina (Koolhaas, 2010).

Tikus laboratorium kedua yang juga sering digunakan di Indonesia adalah Sprague-Dawley. Tikus Sprague-Dawley awalnya muncul akibat perkawinan antara tikus strain Wistar dengan tikus jantan yang belum teridentifikasi. Tikus Sprague-Dawley merupakan hewan yang dapat tumbuh lebih besar dibanding

strain Wistar. Kelemahan pada strain Sprague-Dawley adalah besar kemungkinan berbeda secara genetik tergantung dari perternak nya (Koolhaas, 2010)

Tabel 2.4 Parameter Fisiologi Tikus Wistar Jantan Usia 4 Bulan

Parameter	Nilai Normal
Lama Hidup (tahun)	2-4
Berat badan saat lahir (g)	4.5-6
Asupan makan perhari (g/100 g BB)	10
Asupan cairan perhari (ml/100 g BB)	10-15
Defekasi (g/24 jam)	9-13
Produksi urin (ml/24 jam)	10-15
Berat darah (dalam % BB)	5-7
Berat otak (dalam % BB)	1
Berat jantung (dalam % BB)	0,5
Berat satu ginjal (dalam % BB)	0,5
Tekanan darah sistolik (mmHg)	84-134
Tekanan darah diastolik (mmHg)	60
Detak Jantung (kali/menit)	250-450

(Koolhaas, 2010) dan (Wolfenshon & Lloyd, 2013).

Pada tikus strain Wistar, hewan cenderung lebih jinak dan pada jantan cenderung lambat dalam memunculkan sifat keagresifannya. Tikus strain Wistar merupakan tikus varietas terbanyak yang dapat ditemukan di dunia dibandingkan dengan strain lainnya (Koolhaas, 2010). Tikus strain wistar memiliki vaskular yang baik sehingga sering digunakan pada penelitian mengenai masalah vaskular.

Sedangkan tikus SD dikenal memiliki perilaku menyerupai panik yang tinggi dan waktu hidup yang singkat. Secara fisiologi tikus SD memiliki denyut jantung yang lambat saat istirahat dan tekanan darah sistolik yang rendah. Karena tikus SD merupakan hasil perkawinan *outbreed* yang memiliki keberagaman dalam perilaku dan fisiologi, sehingga tikus SD lebih sering digunakan dalam penelitian perilaku dan fisiologi (Cavigelli, Michael, & Ragan, 2013)

2.6 Tinjauan Keislaman

Dunia pengobatan sejak dahulu selalu berjalan seiring dengan kehidupan umat manusia. Sebagai makhluk hidup, manusia sangat akrab dengan berbagai macam penyakit ringan maupun berat. Keinginan untuk sembuh dari segala jenis penyakit itulah yang mendorong manusia berupaya untuk mencari berbagai metode pengobatan. Setiap kali penyakit muncul, pasti Allah juga menciptakan obatnya. Hanya ada manusia yang mengetahuinya dan ada yang tidak mengetahuinya. (Ali, 2015).

Beberapa hadist yang disampaikan oleh nabi Muhammad tentang masalah pengobatan dan kesehatan sudah banyak yang terbukti dengan fakta ilmiah melalui berbagai riset yang telah dilakukan selama ini. Mengikuti jejak Rasulullah Muhammad SAW, merupakan suatu keharusan bagi umat Islam. Termasuk mewarisi metode pengobatan yang dilakukan Nabi Muhammad SAW. Pengobatan yang dilakukan Rasulullah menggunakan tiga cara, yaitu melalui do'a atau pengobatan dengan menggunakan wahyu-wahyu Ilahi yang lebih dikenal dengan istilah do'a-do'a ma'tsur yang datang dari Al Qur'an dan Sunnah Nabi SAW yang shahih. Kedua menggunakan obat-obat tradisional baik dari tanaman maupun hewan. Dan ketiga adalah menggunakan kombinasi dari kedua metode tersebut.

Adapun mengenai pengobatan melalui obat-obat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan, hewan dan mineral. Rasulullah hanya menyebutkan dalam hadis tentang khasiat dari tumbuh-tumbuhan/buah-buahan, sesuatu yang dihasilkan hewan atau mineral tertentu (Dalil, 2016). Allah SWT telah menciptakan tumbuh-tumbuhan yang baik sehingga dapat diambil manfaatnya oleh manusia (Minarno, 2016). Sebagaimana tertulis dalam Al-Qur'an sebagai berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ (٧) إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّمَنْ هُمْ مُؤْمِنِينَ (٨)
رُؤُوحٍ كَرِيمٍ

وَإِنَّ رَبَّكَ لَهُوَ الْعَزِيزُ الرَّحِيمُ. (٩)

Artinya : “(7) dan Apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? (8) Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah, dan kebanyakan mereka tidak beriman. (9) dan Sesungguhnya Tuhanmu benar-benar Dialah yang Maha Perkasa lagi Maha Penyayang.” (QS. Asy-Syu'araa: 7-9)

Oleh karena begitu banyaknya tumbuhan yang dapat dimanfaatkan terutama sebagai obat, maka Rasulullah saw. memerintahkan kita untuk berobat bila terkena penyakit, sebagaimana hadistnya :

عن أسامة بن شريك قال : قالت الأعراب يا رسول الله ألا نندأوى ؟ قال نعم يا عباد الله تداؤوا فإن الله لم يضع داء إلا وضع له شفاء أو قال دواء إلا داء واحد قالوا يا رسول الله وما هو ؟ قال الهرم

Artinya:

Dari Asamah ibn Syarik berkata: Orang-orang Arab berkata " Ya Rasulallah! apakah kami berobat?" Beliau menjawab, "Ya, wahai hamba-hamba Allah.

Sesungguhnya Allah meletakkan penyakit dan diletakkan pula penyembuhannya, kecuali satu penyakit. Mereka lantas bertanya "Penyakit apa ya Rasulallah? Beliau menjawab: "penyakit ketuaan (pikun)". (HR. At-Tirmidzi)

Meskipun demikian rasulullah juga mengingatkan dan melarang berobat dengan sesuatu yang diharamkan dalam Islam, terutama haram zatnya. Sebagaiman disebutkan dalam hadis berikut:

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالذَّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوُوا وَلَا تَتَدَاوُوا بِحَرَامٍ

“Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obatnya, demikian pula Allah menjadikan bagi setiap penyakit ada obatnya. Maka berobatlah kalian dan janganlah berobat dengan yang haram.” (HR. Abu Dawud dari Abud Darda` radhiallahu ‘anhu) (Dalil, 2016)

